

Diagnostik und Management der akuten Lungenembolie

Janine Dörffler-Melly, Beatrice Amann-Vesti¹

¹Klinik für Angiologie, Universitäts-
spital Zürich,
Schweiz.

Zusammenfassung

Unter den mit Verdacht auf Lungenembolie (LE) zugewiesenen Patienten bestätigt sich die Diagnose nur in 25–30%. Die akute LE wird daher nicht allein anhand klinischer Symptome und Befunde diagnostiziert, sondern bedarf je nach Abschätzung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit mindestens eines objektivierenden Tests (D-Dimer und/oder Bildgebung). Zur Bestimmung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit stehen validierte Scores zur Verfügung. Ein normaler D-Dimer-Wert erlaubt es, bei geringer klinischer Vortestwahrscheinlichkeit auf eine Bildgebung zu verzichten. Unter den bildgebenden Verfahren hat sich die Spiral-Computertomographie mit Kontrastmittelverabreichung zur Identifizierung zentraler und segmentaler LE durchgesetzt. Alternativ kann mittels Vortestwahrscheinlichkeit und D-Dimer-Wert die Lungenperfusionss-/ventilationsszintigraphie eingesetzt werden.

Die Mehrheit der Patienten mit einer LE weist segmentale oder subsegmentale Embolien mit stabiler Kreislauflage auf. Die rechtsventrikuläre Funktion kann dennoch eingeschränkt sein und sollte echokardiographisch untersucht werden. Die Therapie der Wahl für kreislaufkompensierte Patienten besteht in der Antikoagulation mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin oder mit dem Pentasaccharid Fondaparinux bei gleichzeitiger Einleitung der oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Bei Patienten mit Verdacht auf LE und einem positiven Schockindex von $\geq 1,0$ sollte ohne Verzögerung mittels transthorakaler Echokardiographie die rechtsventrikuläre Funktion bestimmt werden. Im Fall einer ausgeprägten Dysfunktion bei massiver zentraler LE muss der Einsatz der zur Verfügung stehenden chirurgischen, kathetertechnischen oder thrombolytischen therapeutischen Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Schlüsselwörter:

Lungenembolie · Diagnose · Therapie · Management · Antikoagulationen · Thrombolyse · Kathetertechnische Embolektomie

Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism

Abstract

Only in one fourth to one third of patients admitted for suspected acute pulmonary embolism (PE) is PE objectively confirmed, implying that symptoms and clinical findings of acute PE are nonspecific. Clinical pretest probability for PE may be estimated on the basis of validated clinical scores. A low clinical pretest probability and a negative D-dimer value allow exclusion of PE without further imaging procedure. Among imaging techniques, multislice CT scanning has become the preferred method to visualize PE. Alternatively, a combination of clinical pretest probability, D-dimer value and a perfusion/ventilation scan may be performed. The majority of patients presenting with acute segmental or subsegmental PE are hemodynamically stable.

Right ventricular function may, however, be disturbed, and an echocardiography should be performed, therefore. Anticoagulation initiated with unfractionated or low-molecular-weight heparins or with the pentasaccharide fondaparinux overlapping with oral anticoagulation using vitamin K antagonists is the standard therapy for hemodynamically stable patients without major right ventricular dysfunction. A transthoracic echocardiography should be performed without delay in patients with suspected central PE and a positive shock index of ≥ 1.0 to determine right ventricular function. When major right ventricular dysfunction is found due to central massive PE, immediate performance of surgical or catheter-guided embolectomy or thrombolysis should be considered.

Key Words:

Pulmonary embolism · Diagnosis · Therapy · Management · Anticoagulants · Thrombolysis · Catheter-guided embolectomy

Einleitung

Die akute Lungenembolie (LE) ist nach dem Herzinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung und die häufigste Todesursache für hospitalisierte Patienten > 65 Jahre [1]. Die jährliche Inzidenz beträgt 1 – 3/1 000 Einwohner, wobei insbesondere bei Hospitalisierten diese Rate aufgrund publizierter Autopsiedaten möglicherweise

bis um das Zehnfache unterschätzt wird [2, 3]. Bei der LE handelt es sich um die Verlegung einer oder mehrerer Lungenarterien oder deren Seitenäste durch ein Blutgerinnsel. Sie tritt mehrheitlich durch Dislokation eines Thrombusteils aus einer tiefen Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT) auf, weshalb sowohl im Fall einer TVT, einer LE als auch deren kombinierten Vorliegens von einer „venösen

Herz 2007;32:35–41

DOI 10.1007/
s00059-007-2962-7

Tabelle 1. Symptome und deren Häufigkeit bei Verdacht auf symptomatische Lungenembolie.

Symptome	Häufigkeit (%)
Akute Dyspnoe	73
Tachypnoe	70
Atemabhängiger Thoraxschmerz	66
Husten	37
Hämoptyse	13
Zyanose	Zentrale Lungenembolie
Tachykardie	
Hypotonie	
Schock	
Synkope, Bewusstseinsverlust	

Tabelle 2. Prothrombotische Risikofaktoren bei Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie.

- Immobilisation
- Postoperativer/posttraumatischer Zustand
- Orale Kontrazeptiva
- Adipositas
- Schwangerschaft/Wochenbett
- Aktives Malignom
- Thrombophilie, Anti-Phospholipid-Antikörper
- Fortgeschrittene Niereninsuffizienz
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Tabelle 3. Stratifizierungsskala für klinische Untersuchungsbefunde von Patienten mit Verdacht auf akute Lungenembolie nach Wicki et al. [13]. VTE: venöse Thromboembolie.

Variablen	Punkte
Alter (Jahre)	
• 60–79	+1
• ≥ 80	+2
Frühere VTE	+2
Kürzliche Operation	+1
Herzfrequenz > 100/min	+1
PaCO ₂ (kPa)	
• < 6,5	+2
• 6,5 – 7,99	+1
PaCO ₂ (kPa)	
• < 4,8	+4
• 4,8–5,19	+3
• 8–9,49	+2
• 9,5–10,99	+1
Röntgenbild des Thorax	
• Atelektase	+1
• Zwerchfellhochstand	+1
Geringe Vortestwahrscheinlichkeit	≤ 4
Mittlere Vortestwahrscheinlichkeit	4–8
Hohe Vortestwahrscheinlichkeit	9–12

Thromboembolie“ (VTE) als Entität ein und desselben pathophysiologischen Grundgeschehens gesprochen wird. Bei 50–60% der Patienten, die sich mit einer symptomatischen proximalen TVT, d.h. ab Vena poplitea, vorstellen, liegt daher gleichzeitig eine

asymptomatische LE vor [4]. Suchen umgekehrt Patienten wegen akuter Dyspnoe oder Thoraxschmerz notfallmäßig den Arzt auf und wird die Diagnose einer LE gestellt, so findet man nur in 20–35% klinische Zeichen einer TVT, während de facto die Rate einer gleichzeitigen asymptomatischen TVT, mittels objektivierender Bildgebung nachgewiesen, bei 70% liegt [4].

Das klinische Spektrum der LE ist weit und reicht von einem asymptomatischen peripheren oder subsegmentalen Lungenarterienverschluss bis zu einer innerhalb weniger Stunden akut lebensbedrohlichen Situation durch Verlegung großkalibriger zentraler Lungenarterien mit akuter rechtsventrikulärer Dysfunktion und konsekutivem kardiogenem Schock. Der natürliche Verlauf der unbehandelten LE ist ungünstig mit einer durchschnittlichen Mortalitätsrate von 10–15%, wobei die Prognose von der Massenausdehnung des embolischen Materials, den kardiopulmonalen Reserven bei zunehmender rechtsventrikulärer Dysfunktion, individuellen Risikofaktoren sowie dem Einsatz einer antithrombotischen Therapie bestimmt wird [5–9]. Somit hängt das Schicksal des Patienten mit Verdacht auf LE wesentlich von der sofortigen, treffsicheren Diagnosestellung und dem unverzüglichen Einsatz einer adäquaten Therapie durch den behandelnden Arzt ab.

Diagnostik Symptome, Risikofaktoren, klinische Vortestwahrscheinlichkeit

Akute Dyspnoe, atemabhängiger Thoraxschmerz, Synkope und Hämoptyse sind zwar die häufigsten LE-assoziierten Symptome, jedoch unspezifisch und längst nicht immer zu beobachten, wie in Tabelle 1 ersichtlich [10, 11]. Klassische Zusatzuntersuchungen wie Röntgenbild des Thorax, EKG, arterielle Blutgasanalyse und Vitalparameter mögen den klinischen Verdacht zwar erhärten, dienen jedoch eher der Beurteilung der vitalen Gefährdung, da sie keinen sicheren Direktnachweis oder Ausschluss einer LE liefern. Anamnestiche Informationen zum Risikofaktorenprofil des Patienten erlauben ergänzend zu den genannten Symptomen und Befunden die Einschätzung der *klinischen Vortestwahrscheinlichkeit* für das Vorliegen einer LE [12]. Tabelle 2 zeigt die wichtigsten bekannten Faktoren, welche die Entstehung einer VTE begünstigen. Diverse Scores auf der Grundlage von klinischen Befunden und Risikofaktoren wurden entwickelt, um die klinische Vortestwahrscheinlichkeit besser abschätzen zu können. Der Score von Wicki et al. basiert auf acht Variablen (s. Tabelle 3) und wurde an 1 090 konsekutiven Patienten mit V.a. LE eingesetzt. Bei 27% der Patienten wurde die Diagnose einer LE gestellt; 49% hatten eine geringe klinische

Wahrscheinlichkeit für eine LE (≤ 4 Punkte), 10,3% davon wiesen eine LE auf. Von den Patienten mit einer mittleren Wahrscheinlichkeit (4–8 Punkte) hatten 38% eine LE, von denjenigen mit hoher Wahrscheinlichkeit (9–12 Punkte) 81%. Mit Hilfe dieses Scores konnten die weiteren diagnostischen Abklärungen gezielter angegangen werden [13]. Ein ähnlicher Score mit nur noch zwei Kategorien, nämlich hohe und niedrige Wahrscheinlichkeit, wurde von Wells et al. [14] entwickelt und im Rahmen der Christopher-Studie validiert (s.u.).

Objektivierende Tests und diagnostischer Algorithmus

Abgesehen von den Bildgebungsverfahren hat sich vor allem die Messung des plasmatischen D-Dimer-Werts als diagnostischer Test bewährt. Es handelt sich um ein Fibrinolyseprodukt, welches bei akuter VTE, aber auch bei diversen entzündlichen und onkologischen Erkrankungen sowie postoperativ unspezifisch im Sinne eines Akutphasen-Proteins signifikant ansteigt. Unter den verschiedenen möglichen Messmethoden hat sich ein quantitativer, schnell durchführbarer ELISA-Test als am zuverlässigsten zum Ausschluss einer VTE erwiesen [15, 16]. Bei *geringer klinischer Vortestwahrscheinlichkeit* und normalem D-Dimer-Wert kann damit eine LE ohne weitere Bildgebung ausgeschlossen werden. Bei erhöhten D-Dimer-Werten mit *mittlerer und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit* ist eine Bildgebung hingegen erforderlich. Aufgrund seines hohen negativen prädiktiven Werts bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit wurde der D-Dimer-Test in eine Reihe diagnostischer Algorithmen zur Abklärung von Patienten mit Verdacht auf LE integriert. Diese Algorithmen schließen weitere Tests wie die Lungenszintigraphie (Ventilation/Perfusion), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie, Ultraschall/Duplexsonographie und Pulmonalisangiographie mit ein. Aufgrund der Fülle zur Verfügung stehender Evidenz in den letzten Jahren werden die Algorithmen stets einfacher und effizienter. Perrier et al. berichteten in einer prospektiven Studie an 965 konsekutiven ambulanten Patienten mit V.a. LE, dass die Integration von klinischer Vortestwahrscheinlichkeit, D-Dimer-Wert und Spiral-CT in einen diagnostischen Algorithmus in 99% der Fälle zur Diagnose führte [16]. In einer Metaanalyse von Strategien zur Abklärung von Patienten mit V.a. LE zeigten Roy et al. 2005 [17], dass es keinen objektiven Test für die LE mit einer 100%igen Sensitivität gibt und dass bei einem positiven Testresultat in Kombination mit mittlerer bis hoher klinischer Vortestwahrscheinlichkeit die Nachtestwahrscheinlichkeit („posttest probability“) bei $> 85\%$ liegt, was einem LE-Nach-

Tabelle 4. Dichotomisierter Wells-Score zur Erfassung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit, eingesetzt in der Christopher-Studie [18]. LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose.

Table 4. Dichotomized Wells Score for the estimation of clinical pretest probability in patients with suspected pulmonary embolism, as validated in the Christopher study [18]. LE: pulmonary embolism; TVT: deep venous thrombosis.

Variablen	Punkte
Klinische Befunde und Symptomatik einer TVT (min. Ödem und Druckdolenz im tiefen Leitvenensystem)	3,0
Alternative Diagnose weniger wahrscheinlich als LE	3,0
Herzfrequenz $> 100/\text{min}$	1,5
Immobilisation (> 3 Tage) oder Operation innerhalb der letzten 4 Wochen	1,5
Frühere TVT oder LE	1,5
Hämoptyse	1,0
Aktives Malignom, Chemo- oder Strahlentherapie, < 6 Monate palliativ	1,0
Klinische Vortestwahrscheinlichkeit gering	≤ 4
Klinische Vortestwahrscheinlichkeit hoch	> 4

weis entspricht. Umgekehrt kann eine LE z.B. bei einem nahezu normalen Befund einer Ventilations-/Perfusionsszintigraphie oder einer Spiral-CT kombiniert mit einer Sonographie der Beinvenen oder eines quantitativen ELISA-Tests für D-Dimere bei gleichzeitig geringer klinischer Vortestwahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Der inzwischen einfachste Algorithmus für die LE wurde von Wells und anderen etabliert und in abgewandelter Form in der holländischen CHRISTOPHER-Studie validiert [18]. Die Modifizierung des ursprünglichen Wells-Scores, der drei Kategorien der Wahrscheinlichkeit aufwies (gering, mittel, hoch) besteht in der Dichotomisierung, d.h. Reduktion auf zwei Kategorien (geringe und hohe Wahrscheinlichkeit, Tabelle 4). Bei den eingeschlossenen 3 306 Patienten konnte in 98% mit Hilfe des vorgeschlagenen Algorithmus eine Diagnose gestellt werden. Bestandteile des Algorithmus waren hohe oder geringe Vortestwahrscheinlichkeit, D-Dimer und CT.

Pulmonalisangiographie, Computertomographie, Perfusions-/Ventilationsszintigraphie

Die *Pulmonalisangiographie* gilt als Goldstandard für die treffsicherste bildgebende Methode zum Nachweis einer LE jeder Größe und Lokalisation. Aufgrund ihrer Invasivität und damit des potentiellen Komplikationsrisikos wurde sie größtenteils durch die angiographische Spiral-CT ersetzt.

Die *Ventilations-/Perfusionsszintigraphie* (V/P) ist bezüglich Sensitivität und Spezifität eingeschränkt: Die PIOPED-Studie aus dem Jahr 1990 zeigte, dass

Abbildung 1. Computertomographisch dargestellte zentrale Lungenembolie links mit Kontrastmittelapplikation (zur Verfügung gestellt von Dr. Hatem Alkadhi, Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz).

Figure 1. Central massive pulmonary embolism as depicted by multislice CT (by courtesy of Dr. Hatem Alkadhi, Institute for Diagnostic Radiology, University Hospital of Zurich, Switzerland).



nur bei hoher klinischer Vortest- und hoher V/P-Wahrscheinlichkeit eine akute LE nachgewiesen werden kann [19]. Unter Miteinbeziehung eines negativen D-Dimer-Werts bei mittlerer/geringer klinischer und V/P-Wahrscheinlichkeit kann eine LE ausgeschlossen werden. Die Stärke der Methode liegt in der Detektion kleiner peripherer Embolien und der chronisch rezidivierenden LE.

Die PIOPED-II-Studie aus dem Jahr 2006 [20] zeigte schließlich, dass die *Multidetektor-CT* (Vier-, Acht- oder 16-Zeiler) für zentrale und segmentale LE eine Spezifität von 96% und eine Sensitivität von 83% aufweist und sich, wiederum kombiniert mit klinischer Wahrscheinlichkeit und D-Dimer-Test, als aktuell optimales Bildgebungsverfahren für den ambulanten Patienten mit V.a. symptomatische LE bewährt hat (Abbildung 1). Die 17% falsch negativen Diagnosen in dieser Studie betrafen Patienten mit kleinen, peripheren, subsegmentalen LE, welche durch die Pulmonalisangiographie oder V/P besser nachgewiesen werden können. Studien, die mit ≥ 64 -zeiligen Computertomographen durchgeführt werden, haben eine höhere Sensitivität für subsegmentale LE [20, 21]. Inwieweit jedoch die Identifizierung subsegmentaler Embolien klinisch relevant ist, bleibt derzeit ein umstrittenes Thema. Aufgrund der aktuellen Datenlage spricht manches dafür, dass kleine periphere LE nicht zwingend einer antithrombotischen Therapie bedürfen, sofern kein Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks oder der rechtsventrikulären Nachlast auftritt [22].

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist nicht geeignet, um eine LE sicher zu identifizieren. Die Bedeutung der Echokardiographie liegt hingegen in der Einschätzung der hämodynamischen Auswirkung einer LE und lässt indirekt auf eine zentrale LE schließen.

Wie von Kucher et al. gezeigt [23], bietet die sofortige Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie für Patienten mit hohem klinischem Verdacht auf eine akute zentrale LE und einem positiven Schockindex von ≥ 1 die Möglichkeit, das Ausmaß der vitalen Gefährdung zu erfassen. Hierbei sind die Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion und der Nachweis der erhöhten rechtsventrikulären Druckbelastung Ausdruck einer drohenden Kreislaufinstabilität mit nachfolgendem kardiogenem Schock. Tabelle 5 zeigt die definierten LE-sensitiven echokardiographischen Kriterien [24]. Eine 100%ige Sensitivität bietet diese Methode jedoch nicht, da Faktoren wie Übergewicht, Lungenemphysem und maschinelle Beatmung die Beurteilungsfähigkeit einschränken können [25, 26]. Die Spezifität wiederum kann eingeschränkt sein, wenn eine Linksherzinsuffizienz mit rechtsventrikulärer Druckerhöhung vorliegt.

Gemäß neueren Berichten kommt dem plasmatischen Troponin und dem pro-brain natriuretischen Peptid (proBNP) ebenfalls eine Bedeutung als prognostische Marker für das Überleben von Patienten mit LE zu [26, 27]. Ob sie sich zur Stratifizierungsentscheidung sowohl bezüglich Diagnose als auch Therapie eignen werden, bleibt vorerst abzuwarten.

Bedeutung der TVT bei nachgewiesener LE

Bei Patienten mit nachgewiesener LE stellt sich die Frage, ob nach einer TVT gesucht werden soll. Hinsichtlich der antithrombotischen Therapie hat die Präsenz einer gleichzeitigen TVT keine therapeutische Konsequenz; hingegen bedarf es einer Kompressionstherapie zwecks Vermeidung des postthrombotischen Syndroms. Allerdings sollte als Mittel der Wahl für ein TVT-Screening die B-Bild-Kompressions- oder farbkodierte Duplexsonographie eingesetzt werden, während die von den PIOPED-II-Untersuchern vorgeschlagene zusätzliche CT-Phlebographie mit positivem Nachweis in 55% gegenüber 40% sonographisch eine nicht gerechtfertigte Mehrbelastung sowohl an Röntgenstrahlung als auch an Kosten bedeutet.

Behandlung Antikoagulation

Schon in den 60er Jahren wurde der Wirksamkeitsnachweis der Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin (UH) für Patienten mit massiver LE in der ersten und einzigen plazebokontrollierten Studie von Barritt & Jordan erbracht [28]. Bei einer Mortalitätsrate von 26% war die Wirksamkeit/Sicherheit einer Heparintherapie so überzeugend, dass die Studie frühzeitig abgebrochen und aus ethischen

Tabelle 5. Für die Lungenembolie sensitive echokardiographische Parameter [24].**Table 5.** Pulmonary embolism-sensitive echocardiographic parameters [24].

- Abnorme Wandbewegung des rechten Ventrikels
- Rechtsventrikuläre Dilatation
- Paradoxe Bewegung des interventrikulären Septums
- Trikuspidalklappeninsuffizienz
- Erhöhter pulmonalarterieller Druck
- Stauung der V. cava inferior
- Dilatierte Pulmonalarterie

Gründen niemals wiederholt wurde. Seither gilt für kreislaufstabile Patienten mit LE die sofortige Einleitung einer Antikoagulation mit intravenösem UH oder subkutanem niedermolekularem Heparin (NMH) in therapeutischer gewichtsadaptierter Dosis und gleichzeitiger überlappendender Verabreichung eines Cumarins als Therapie der Wahl. Anstelle von Heparin kann, wie in der MATISSE-Studie gezeigt, das Pentasaccharid Fondaparinux subkutan einmal täglich eingesetzt werden, da es für die Behandlung der LE ebenso wirksam und sicher ist wie UH [29]. Die überlappende UH- oder NMH-Therapie soll für mindestens 5 Tage oder zusätzlich so lange beibehalten werden, bis der INR-Wert (International Normalized Ratio) von $\geq 2,0$ an 2 aufeinanderfolgenden Tagen stabil bleibt; der Ziel-INR-Wert liegt bei 2,5 (2,0–3,0). Diese Empfehlungen sind im Konsensus 2004 des American College of Chest Physicians (ACCP) nachzulesen [30]. Patienten mit einem Malignom sollten vorzugsweise mit gewichtsadaptierten subkutanen NMH in therapeutischer Dosis behandelt werden, da diese den Cumarinen hinsichtlich Wirksamkeit und Überlebensrate überlegen sind [31, 32].

Dauer der Antikoagulation

Die Festlegung der Antikoagulationsdauer richtet sich nach der Ätiologie der LE: Die Cumarintherapie soll bei einer erstmaligen idiopathischen LE für mindestens 6 Monate verabreicht werden, während bei einer evozierten LE, z.B. postoperativ aufgetreten, eine 3-monatige Dauer genügen kann [30]. Für Patienten mit rezidivierender idiopathischer LE ist nach Meinung der ACCP-Autoren eine lebenslange Antikoagulation indiziert, was nach Ansicht der kommentierenden Schweizer Expertengruppe (SEG) nicht durch eine ausreichende Datenlage für eine 1A-Empfehlung fundiert ist, so dass hier im Einzelfall anhand individueller Risikofaktoren entschieden werden sollte [33].

Neue Antithrombotika

Idraparinux ist ein neues, lang wirksames synthetisches Antithrombotikum, welches über Bindung an Antithrombin den Gerinnungsfaktor Xa spezifisch und indirekt hemmt, wodurch die Konversion von Fibrinogen zu Fibrin verhindert wird. Einmal wöchentlich subkutan verabreicht, wurde es in den Phase-III-Van-Gogh-Studien bei Patienten mit akuter TVT (2 904 Patienten) und akuter LE (2 215 Patienten) untersucht. Die auf dem Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) 2006 vorgestellten Daten [34] zeigen, dass bei der akuten Behandlung der TVT einmal wöchentlich während 3 Monaten subkutan verabreichtes Idraparinux 2,5 mg ebenso wirksam und sicher ist wie die Standardtherapie bei einer 3-Monats-Rezidivrate von rund 3% in beiden Gruppen ohne erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit symptomatischer LE konnte dieser Nachweis nicht erbracht werden, da die Rezidivrate in der Kontrollgruppe unerwartet niedriger als sonst in vergleichbaren Studien üblich war (3,4% vs. 1,6%). Hiermit kann für die Akuttherapie der kreislaufstabilen LE noch keine klare Empfehlung für den Einsatz von Idraparinux gegeben werden.

In der Van-Gogh-Extension-Studie [35] wurden 1 215 Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Idraparinux- oder Standardtherapie neu randomisiert für weitere 6 Monate mit Idraparinux oder Placebo. Hierbei wurde durch Verabreichung von Idraparinux eine 73%ige Risikoreduktion für die Rezidiv-VTE erreicht, allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos (1,9% gegenüber keiner Blutung unter Placebo).

Ein weiteres vielversprechendes neues Antikoagulans ist der orale direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban, der in zwei Phase-II-Studien zur Behandlung der VTE untersucht wurde, deren Resultate ebenfalls auf dem ASH-Jahreskongress 2006 vorgestellt wurden. Die Einstein-TVT-Studie schloss 543 Patienten mit einmal täglicher Medikation, die ODIXa-TVT-Studie 613 Patienten mit zweimal täglicher Einnahme von Rivaroxaban ein [36]. Es wurden Dosierungen von 20–40 mg verabreicht. Nach 3 Monaten war Rivaroxaban ebenso wirksam und sicher wie die Standardtherapie für die Behandlung der akuten TVT mit und ohne LE. In den aktuell anlaufenden Phase-III-Studien wird sich zeigen, ob sich Rivaroxaban in der Initialbehandlung und Sekundärprophylaxe für die VTE an großen Patientenzahlen bewährt.

Thrombolyse, chirurgische und katheter-technische Thrombembolktomie

Die Thrombolyse mit Gewebe-Plasminogenaktivator (tPA) oder Streptokinase ist zwar wirksam zur Auf-

lösung von LE, doch konnte bisher aufgrund der relativ hohen Blutungsgefahr noch kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Damit bleibt die Thrombolyse als Option Patienten mit zentraler massiver LE vorbehalten. Ähnlich verhält es sich mit der *chirurgischen Pulmonalemboliektomie*, welche in früheren Studien mit hohen Mortalitätsrisiken von 16% und 64% im Akutstadium und schlechten Langzeitergebnissen verbunden war. Aktuell wird sie erneut diskutiert, da das chirurgische Verfahren revidiert wurde und möglicherweise ein Nutzen für eine sorgfältig selektionierte Krankengruppe unter den Patienten mit massiver zentraler LE besteht. Alternativ steht in diesen Fällen die *transkutane kathetertechnische Fragmentierung und Embolektomie* zur Verfügung, bei welcher die Thromben minimalinvasiv lokal aspiriert werden. Die Methode ist nicht einfach durchzuführen, und nicht immer lassen sich alle Thromben entfernen. In der Hand des Geübten mag diese Technik lebensrettend sein, überzeugende evidenzbasierende Daten im Vergleich zur Thrombolyse oder Heparintherapie gibt es bisher allerdings noch nicht [37–39]. Aktuell sind sowohl randomisierte Lyse- als auch Katheterstudien im Gange, deren Ergebnisse man mit Spannung erwarten darf.

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autorin ist als Medical Advisor für die Firmen Sanofi-Aventis (Schweiz) und GlaxoSmithKline tätig und ist Verantwortliche für Thrombosestudien der Firma Bayer. Diese Verbindungen hatten jedoch keinen Einfluss auf den vorliegenden Beitrag.

Literatur

- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–8.
- Silverstein MD, Heir JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585–93.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd edn. Boston: Little, Brown, 1991.
- Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903–8.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978–81.
- Tapson VF, Witty LA. Massive pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies. *Clin Chest Med* 1995;16:329–40.
- Reissig A, Roegel C. Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism. *Internist (Berl)* 2004;45:540–8.
- Goldhaber SZ. A clinical overview of venous thromboembolism. *Vasc Med* 1998;3:35–40.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93–104.
- Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864–71.
- Wacker P, Wacker R, Kreft H-U, et al. Akute Lungenembolie: Die meisten Patienten weisen für die Diagnosestellung charakteristische Symptome auf. Ein Algorithmus für die Krankenhausnotaufnahme bzw. den Patient-Arzt-Primärkontakt wird vorgeschlagen. *Intensivmedizin* 2004;41:283–8.
- Fanikos J, Goldhaber SZ. Risk factors for the assessment of patients with pulmonary embolism. *J Natl Compr Cancer Netw* 2006;4:871–80.
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. A simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92–7.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997–1005.
- Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, et al. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1–6.
- Perrier A, Desmarais S, Miron J, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190–5.
- Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331:259–67.
- Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–9.
- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al., the PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–27.
- Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–8.
- Le Gal G, Righini M, Parent F, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:724–31.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–81.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691–700.
- Kjaergaard J, Schaadt BK, Lund JO, et al. Quantitative measures of right ventricular dysfunction by echocardiography in the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1264–7.
- Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211–7.
- Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–8.
- Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309–12.
- Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;348:1695–702.

-
30. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:Suppl: 401–28.
 31. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
 32. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729–35.
 33. Schweizer Expertengruppe. Kommentierung der Empfehlungen der 7. Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians. *Schweiz Med Forum* 2005;5:Suppl 27: 15–48S.
 34. Büller HR, on Behalf of the Van Gogh Investigators. Evaluation of once weekly subcutaneous idraparinux versus standard therapy with heparin and vitamin K antagonists in the treatment of deep-vein thrombosis or pulmonary embolism – the Van Gogh Investigators. *Blood* 2006;108:abstract 570.
 35. The Van Gogh Investigators. Once weekly subcutaneous idraparinux versus placebo in the extended treatment of deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. *Blood* 2006;108:abstract 571.
 36. Büller HR, Agnelli G, the EINSTEIN-DVT and ODIXa-DVT Study Groups. Once- or twice-daily rivaroxaban for the treatment of proximal deep vein thrombosis: similar efficacy and safety to standard therapy in dose-ranging studies. *Blood* 2006;108:abstract 572.
 37. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73–91.
 38. Blättler W, Heller G, Largiadèr J, et al. Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2004;40:620–5.
 39. Reekers JA, Baarslag HJ, Koolen MG, et al. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:246–50.

Korrespondenzanschrift

Dr. Dr. Janine Dörffler-Melly
Klinik für Angiologie
Universitätsspital Zürich
Rämistraße 100
8091 Zürich
Schweiz
Telefon (+41/44) 255-2766, Fax -4510
E-Mail: janine.doerffler@usz.ch